

# 圆锥角膜的治疗进展

黎彪\*, 吴园园\*, 邵毅

引用:黎彪,吴园园,邵毅.圆锥角膜的治疗进展.国际眼科杂志 2020;20(3):464-467

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660158, 81160118, 81400372);江西省青年科学基金项目(No.20151BAB215016,20161ACB21017);江西省重点研发项目(No.20151BBG70223);江西省教育厅重点项目(No.GJJ160020);江西省卫计委科技计划项目(No.20164017,20175116)

作者单位:(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

\*:黎彪和吴园园对本文贡献一致。

作者简介:黎彪,男,在读硕士研究生,研究方向:角膜病、眼表疾病;吴园园,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底疾病。

通讯作者:邵毅,毕业于中山大学,博士,副主任医师,副主任,研究方向:角膜病、眼表疾病。freebee99@163.com

收稿日期:2019-04-24 修回日期:2020-02-16

## 摘要

本文通过对圆锥角膜治疗方法的综述,为临床医生选择合适的治疗方法做出参考。通过数据库对“圆锥角膜”“隐形眼镜”“角膜胶原交联”“Intacs(角膜环)”“角膜成形术”“基因治疗”“不规则散光”等关键词进行搜索,并根据相关文献对圆锥角膜的治疗方法进行综述。眼镜和隐形眼镜可用于圆锥角膜早期,而疾病晚期时可采用前弹力层移植术、穿透性角膜成形术(PK)和深层前板层角膜成形术(DALK)、传导性角膜成形术和基因治疗。此外,角膜胶原交联可以阻止圆锥角膜进展,角膜基质环植入术(ICRS)通过使变形角膜变平,减少屈光不正以达到治疗目的。总得来说,眼科诊断技术和治疗方法的发展可以减缓圆锥角膜进展,从而减少晚期角膜圆锥患者对角膜移植的需要。选择恰当的圆锥角膜治疗方案可以帮助患者改善视力和预防失明。

关键词:圆锥角膜;角膜交联术;角膜移植术;角膜基质环植入术;前弹力层移植

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.12

## Updates on managements for keratoconus

Biao Li\*, Yuan-Yuan Wu\*, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660158, 81160118, 81400372); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No.20151BAB215016, 20161ACB21017); Key Research Development Foundation of Jiangxi Province (No.20151BBG70223); Key Education Department Foundation of Jiangxi Province (No. GJJ160020); Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (No.20164017, 20175116)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of

Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China  
Co-first authors: Biao Li and Yuan-Yuan Wu.

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2019-04-24 Accepted:2020-02-16

## Abstract

• A variety of therapeutic methods can be used to treat keratoconus. This article provides practical information for clinicians to make the most appropriate choices by reviewing the treatment of keratoconus. Search for keywords such as “keratoconus” “contact lenses” “corneal collagen cross-linking” “Intacs (corneal ring)” “keratoplasty” “gene therapy” “irregular astigmatism” through a database. According to the related literature, the treatment methods of keratoconus are reviewed. Glasses and contact lenses can be used for early keratoconus, while bowman layer transplantation, penetrating keratoplasty (PK), deep anterior lamellar keratoplasty (DALK), conductive keratoplasty and gene therapy can be used in advanced disease. In addition, cross-linking can prevent keratoconus progression, and intrastromal corneal ring segments (ICRS) reduce refractive error for therapeutic purposes by flattening the deformed cornea. In general, the development of ophthalmic diagnostic techniques and treatments can slow the progression of keratoconus, thereby reducing the need for corneal transplantation in patients with advanced keratoconus. Choosing the right keratoconus treatment can help patients with vision recover and prevent blindness.

• KEYWORDS: keratoconus; cross-linking; keratoplasty; intrastromal corneal ring segments; bowman layer transplantation

Citation: Li B, Wu YY, Shao Y. Updates on managements for keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(3):464-467

## 0 引言

圆锥角膜(keratoconus, KC)是一种双侧进行性角膜基质变薄的非炎症性疾病<sup>[1]</sup>,表现为局限性角膜圆锥突起并伴突起区角膜变薄,可致不规则散光、近视,甚至失明。150多年前约翰·诺丁汉首次对KC进行描述,KC的具体病因尚不清楚。然而,这种疾病是多因素的,受遗传、环境和生物化学、种族因素影响<sup>[2]</sup>,其患病率范围在20/10<sup>5</sup>~1/(5×10<sup>5</sup>)<sup>[3]</sup>。KC的治疗方法很多,早期采用框架眼镜和配戴角膜接触镜矫正视力,晚期患者只能通过手术才能恢复视力。目前手术治疗KC的常见方法包括角膜胶原交联(corneal collagen cross-linking, CXL)、角膜基质环植

入术(ICRS)、穿透性角膜成形术(PK)和深层前板层角膜成形术(DALK)、传导性角膜成形术、基因治疗 and 前弹力层移植术<sup>[4]</sup>。

### 1 角膜胶原交联

CXL是一种修饰角膜基质结构的新型侵入性手术方法。这种方法需要波长为370nm的紫外线与核黄素(维生素B)相互作用30min<sup>[5]</sup>。传统上,CXL在角膜吸收0.1%核黄素前需要先去角质膜上皮细胞,去除角膜上皮可增强核黄素穿透能力,使核黄素适当地吸收到角膜和前房,以便紫外线光能有效地照亮角膜并激活核黄素,在照射前,基质用光敏剂使核黄素浸透。然后再紫外线A(UV-A)照射30min,照射强度为3mW/cm<sup>2</sup>。通过在角膜基质内局部光聚合生成化学键,增强角膜硬度,同时减少对周围结构的暴露,核黄素在照射过程中起到屏蔽作用,保护内皮细胞、晶状体和视网膜等较深层结构不受紫外线UV-A辐射过高的影响。在交联过程中,核黄素和UV-A光结合后80%~95%吸收到角膜中,角膜基质中的光化学过程依赖于紫外线的照射。为避免紫外线造成的角膜内皮损伤过重,有效CXL应该只发生角膜基质200~250μm处。紫外线波长为360~370nm,紫外线强度为3mW/cm<sup>2</sup>或5.4J/cm<sup>2</sup>的能量,确保紫外线照射角膜低于有害水平。有研究确定角膜内皮损伤阈值为0.36mW/cm<sup>2</sup>(0.65J/cm<sup>2</sup>),然而这种3mW/cm<sup>2</sup>强度紫外线仍可能对厚度低于400μm的角膜造成破坏<sup>[6]</sup>。

对于任何有KC进展迹象的患者及任何使用硬性透气性接触镜的患者,CXL已被证明是非常有效的。2011-01在米兰举行的第7届国际CXL会议通过的指南示:CXL适用于任何<27岁患有角膜扩张症的患者,而>27岁患者可以视病情进展的情况。CXL可以稳定角膜形状的同时而不影响视力。对于一开始就角膜扭曲的患者来说,CXL完全有可能阻止角膜变形恶化,但不能矫正变形和提高视力,因此需联合准分子激光屈光性角膜切削术(photorefractive keratectomy,PRK),并采用热角膜成形术,如Keraflex/传导性角膜成形术和角膜内环术<sup>[7]</sup>。作为该手术的开拓者,Wollensak等使用微机控制的生物材料测试仪观察到CXL术后角膜硬度提高了328.9%。多个研究结论表明该治疗方法还可以减少角膜扩张。其中一些研究达3a及以上的随访时间,他们证实了该方法的安全性和有效性<sup>[7]</sup>。

目前所知的CXL并发症包括角膜混浊、角膜感染、角膜水肿,少数出现角膜融化<sup>[8]</sup>。McQuaid等<sup>[9]</sup>通过6a的随访研究观察到,CXL可使70%患者角膜变平、屈光度>2.0D,并改善视力。该作者还指出,PRK使角膜强度减少10%,但联合CXL后则使角膜强度加强70%。进一步的研究需要确定CXL的有效性和长期稳定性,以及联合手术后的潜在问题。

### 2 角膜基质环植入术

ICRS通过角膜基质层植入聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)使角膜的陡峭区域变平减少角膜变形。Burris等报道了KC的治疗转归和术后病情稳定的案例<sup>[10]</sup>。KC的分期治疗中,通过手术植入角膜环片段(INTACS)作为减少不规则散光的一种方法,可使角膜移植减少,特别是年轻的患者。尽管CXL改变生物力学的特性可能阻止KC的发展,但实现视力改善的效果却有限。因此,需结合

视觉康复方法,如角膜内植入物,可改善KC患者长期视力。标准的CXL治疗需要清除角膜上皮,这会为患者带来疼痛和不适,并且能穿透完整角膜上皮的染料也会增加紫外线损害眼睛的风险。然而,保留上皮可能限制核黄素向角膜基质中的扩散而严重损害CXL的有效性。现在有了先进的飞秒技术,用飞秒激光在角膜创造口袋之后,可直接注入核黄素。因此提出了一种新的KC管理方法,穿过角膜上皮细胞将核黄素直接注射到角膜内的口袋中,在角膜基质内加速CXL结合角膜基质内环植入,似乎可以做到保护上皮细胞,避免疼痛和上皮细胞切除后出现的不适,同时角膜中央散光也明显减少。长期随访表明,角膜基质环最佳插入深度是300μm,其造成的异物感较少和植入环挤压风险更低,且角膜压平效果与角膜环植入深度为250μm时相似。飞秒激光联合加速的CXL和ICRS对治疗KC是安全有效的,并能改善视力<sup>[11]</sup>。

虽然ICRS对KC患者视力改善方面有良好的效果,但术后仍可能出现并发症。通常与角膜基质口袋有关,例如口袋深度不足、不对称、偏离轴心、前弹力层穿孔<sup>[12]</sup>。角膜新生血管形成、角膜炎、环段周围沉积、角膜混浊、角膜色圈、角膜融合或水肿、植入环段挤压、视觉波动和畏光是罕见的术后并发症。角膜环植入术后的并发症发生率为0.5%~30%。通过飞秒激光代替手工解剖创建的隧道可以减少并发症。Kanellopoulos等<sup>[13]</sup>研究了20例植入了角膜环的中、重度KC患者,其中节段植入的6眼中1眼术后6mo出现角膜新生血管。Ibrahim<sup>[14]</sup>报道了1眼术后18mo出现角膜新生血管案例。并发角膜炎也比较罕见,已报告的病例不到2%。

### 3 人工晶状体镜

人工晶状体镜(phakic intraocular lenses,PIOLs)是一种透明的植入式晶状体,通过手术将其置于前房或后房中,无需移除自然晶状体,使光线聚焦于视网膜以矫正视力。视力矫正不受角膜厚度或地形的限制;具有视觉恢复快、折射稳定的优点。与前房植入相比,后房植入PIOLs更受青睐,因为其可避免角膜内皮细胞失代偿,并允许更小切口。其应用的一般标准包括:年龄>21岁;稳定的屈光状态(变化<0.5D/a);透明的晶状体;不适合行准分子激光手术的屈光不正;戴隐形眼镜或戴镜后视力不佳;PIOLs指定的适当瞳孔大小;足够的前房深度;每个PIOLs指定的最小角膜内皮细胞计数;无眼部病变,如角膜内皮受损、虹膜炎、虹膜萎缩、虹膜红斑、白内障、青光眼、视网膜病变等<sup>[15]</sup>。PIOLs可用于矫正稳定性KC引起的近视、复视和散光。而对于进行性的KC,CXL,ICRS和PIOLs联合植入是一种安全、有效的治疗方法。在晚期的KC手术中,可以进行DALK,随后进行PIOLs治疗屈光不正。与PIOLs植入有关的副作用包括眩光、眩晕、瞳孔变椭圆形、眼内压升高、透镜沉积、诱导散光和角膜内皮细胞丢失<sup>[16]</sup>。此外,由于手术创伤,PIOLs植入可导致白内障<sup>[17]</sup>。目前,通过改进镜片设计和制作材料,并发症已大大减少,但在应用过程中仍应予以重视。

### 4 角膜移植

晚期KC患者通过用隐形眼镜、框架眼镜,甚至ICRS都不能达到满意的矫正视力时,可据角膜瘢痕的范围使用角膜移植术(穿透性移植或深层前板层移植)。12%~20%的KC患者最终需要角膜移植<sup>[18]</sup>。70多年来,尽管采

用了不同的手术方案治疗 KC<sup>[19]</sup>。但 PK 几十年来一直是外科治疗 KC 的主流,由于其技术相对简单、标准化、结果良好,因此仍是世界上最常用的手术方法。然而新引入的 DALK 提供了更好的移植物存活率而变得越来越流行,这对于年轻的 KC 患者尤为重要。DALK 保持受体角膜的内皮完整,消除了角膜内皮排斥反应,防止术后角膜内皮丢失和随后的移植物衰竭。因此它增加了供体应用的可能性,甚至可以通过移植无活细胞的供体角膜来避免基质排斥反应。DALK 主要的技术难点在于判断角膜解剖深度,需尽可能接近后弹力层(Descemet 膜,DM)而不致穿孔,否则术后视觉结果可能会受到影响。飞秒激光在眼科学中有着特殊的重要性,它在辅助 DALK 中的应用使得外科医生可以在特定的深度和 0.1mm<sup>[20]</sup>的精确水平上进行手术,从而定制精确的角膜切口和供体角膜层状平面,使供者-受者优势匹配,并且增加供体-宿主角膜接触面积,加快伤口愈合,因此可以早期缝合,减少散光,促进视觉恢复<sup>[21]</sup>。有多种方法可将供体角膜缝合到宿主上,一般使用 10-0 缝线,缝线可单独或组合使用,重要的是防止缝线松动。到目前为止,DALK 技术尚未标准化,DALK 术后 DM 穿孔者需行 PK。

PK 能提供长期良好的视力,但视觉康复往往较缓慢,术后易导致残余散光和屈光不正。Pramanik 等观察表明,行 PK 的晚期 KC 患者,73%在术后 14a 最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)>20/40,并且在 25a 后 KC 复发率约为 12%<sup>[22]</sup>。研究表明,角膜深部中央瘢痕患者 PK 效果比 DALK 好。DALK 治疗后很少产生角膜内皮排斥反应,其术后患青光眼的发生率较 PK 低 40%,这可能是由于 DALK 术后应用的类固醇更少<sup>[23]</sup>。另外 DALK 比 PK 视觉康复效果更好,但术后的角膜折射率和角膜地形图相似。而且 PK 术后并发症如移植排斥反应、继发性青光眼、并发性白内障、持续性内皮细胞凋亡等发生率较高<sup>[24]</sup>。两种手术在一定程度上受到术中和术后潜在困难和并发症的影响,包括缝合和伤口愈合问题,以及持续性不规则散光。

## 5 导电角膜成形术

导电角膜成形术(CK)是一种无创并且保留角膜组织的技术,此方法不涉及激光且无手术切口。并且 350Hz 的电波能量适用于角膜基质。由于电波产生的热量可使组织温度上升到 65℃,产生永久胶原收缩,角膜平坦区域变陡,通过角膜重构矫正屈光误差。在这种方法中,由于没有组织被移除,所以对薄角膜患者有效。该方法已于 2002 年通过美国食品及药物管理局批准,可用于纠正轻度远视(+0.75~+3.00D)和高度散光<sup>[25]</sup>。此外,该方法还用于治疗老花眼<sup>[26]</sup>、近视过度矫正或近视行准分子激光原位角膜磨镶术(laser assisted *in situ* keratomileusis, LASIK)和 PRK<sup>[27]</sup>后引起的远视和散光、白内障术后残留的散光。然而,仅仅靠 CK 本身不能有效治疗高度散光和 KC,需要联合其他手术<sup>[28]</sup>。使用角膜地形图引导下的传导性角膜成形术治疗晚期 KC 患者,Kato 等观察到 70%患者术后 12mo 有稳定的视力改善<sup>[29]</sup>。该手术适用于不能忍受隐形眼镜的非渐进性晚期 KC 的患者<sup>[30]</sup>,复发是 CK 的主要并发症之一。

## 6 基因治疗

KC 是一种角膜进行性的非炎性扩张性疾病。尽管对

KC 进行了非常全面的遗传分析,但没有发现单个基因是致病基因。KC 是一种多因素疾病,其发病中 5%~28%患者受遗传因素和阳性家族史的影响。根据一项研究,有家族史者较无家族史者发病率高 15~67 倍。单卵双胞胎显示圆锥角膜高度一致,且表型相似性更高,提示遗传成分在疾病表型中具有重要作用<sup>[31]</sup>。蛋白酶和蛋白酶抑制剂活性之间的失衡可导致角膜基质降解,被认为是 KC 的核心病理改变。有学者发现,在 KC 患眼蛋白酶抑制剂如  $\alpha 2$ -macroglobulin 和  $\alpha 1$ -antiprotease 水平明显低于正常眼睛,并且具有较高的溶酶体和分解代谢的酶活性蛋白酶。

角膜有许多内在的特性使其成为基因治疗的理想候选。其中一个重要的特征是免疫豁免。1994 年 Mashhour 等以腺病毒为载体成功将基因转移到角膜,从此角膜疾病基因治疗迅速发展,将细胞因子、生长因子和酶以一种持续的浓度转移到角膜,这种不通过全身给药来实现敲除缺陷基因以及诱导功能基因表达的临床前研究,在预防和治疗主要角膜问题如疱疹性间质角膜炎、角膜移植排斥反应、新生血管形成和混浊等方面有良好的效果,也被考虑用于其他角膜异常,如 KC。基因治疗中,我们发现基因沿一定的方向进入目标细胞,基因的表达从蛋白质合成开始<sup>[32]</sup>,通过识别致病基因并改变其表达细胞蛋白质的结构达到治疗目的。因此基因疗法将是一个非常有望和有效地改变疾病进程的治疗方法。

## 7 前弹力层移植

前弹力层移植(BLT)是 2014 年 Digk 等提出的新型手术技术,用于治疗晚期 KC 的角膜扩张。在 KC 中,角膜扩张致前弹力层不稳定,随着疾病进展,角膜分层碎裂。新的治疗模式以移植一个孤立的前弹力层到角膜基质中,改善角膜稳定性,防止疾病进展和角膜扩张<sup>[33]</sup>。此方法中于角膜基质层中创建一个口袋,在这个口袋中嵌入孤立的前弹力层。该方法通过从供体角膜前间质手工解剖一层 9~11mm 的前弹力层,适用于角膜极薄的患者,并能防止角膜穿孔。准备好的嫁接物冲洗后用色氨酸蓝染色,然后穿过巩膜放入角膜基质隧道。该手术的第一步和 DALK 是相似的。但是总的来说,前弹力层移植能延迟或避免 DALK 和 PK。该方法适用于隐形眼镜不耐受或有角膜瘢痕患者。手术后,患者可以配戴更长时间的隐形眼镜。经术后 3a 随访结果表明,患者平均角膜散光度从术前 77.2±6.2D 减少到术后 69.2±3.7D,平均角膜厚度从术前的 332±59μm 增加到术后的 360±50μm,平均 BCVA 也能提高 1~2 行。高阶像差,尤其是球面像差,在角膜前后表面均有明显的下降<sup>[34]</sup>。同时前弹力层移植也可降低移植排斥反应和减少类固醇过度使用的风险。使大多数患者 KC 进展趋于稳定和控制,并使视觉功能得到改进。前弹力层移植潜在的并发症包括后弹力层(DM)穿孔,大约有 6%患者可能发生,在这种情况下 PK 可用于 DM 穿孔患者。

## 8 总结和展望

早期 KC 患者可通过框架眼镜和配戴角膜接触镜矫正视力;KC 进展期患者行 CXL 则是非常有效的;CK 适用于不能忍受隐形眼镜的非进展性 KC 患者;角膜基质环植入常用于联合其他手术改善 KC 患者视力;PK 和 DALK 能使晚期 KC 患者较好恢复视力;前弹力层移植术是一种侵入性较小的角膜前弹力层移植手术。未来,因为术后眼表面伤口愈合困难、术中术后缝合相关问题、异体移植物

反应、青光眼和其他困难,晚期 KC 的治疗方向倾向于选择 PK 和 DALK。UV-CXL、ICRS 和前弹力层移植的侵入性要少得多,对患者可能更安全,应用将更加广泛。随着技术的发展,越来越多的技术可运用于治疗 KC,基因治疗也是可以期待的治疗方式。

#### 参考文献

- 1 Gomes JA, TanD, Rapuano CJ, *et al.* Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015;34(4):359
- 2 Hashemi H, Khabazkhoob M, Yazdani N, *et al.* The prevalence of keratoconus in a young population in Mashhad, Iran. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014;34(5):519-527
- 3 Waked N, Fayad AM, Fadlallah A, *et al.* Keratoconus screening in a Lebanese students' population. *J Fr Ophthalmol* 2012;35(1):23-29
- 4 Shetty R, Kaweri L, Pahuja N, *et al.* Current review and a simplified "five-point management algorithm" for keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(1):46-53
- 5 Ashwin PT, McDonnell PJ. Collagen cross-linkage: a comprehensive review and directions for future research. *Br J Ophthalmol* 2010;94(8):965-970
- 6 Fida A, Humayun S, Fatima I, *et al.* Safety Of High Intensity Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking In Keratoconus Patients On Basis Of Endothelial Cell Density. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2018;30(4):501-505
- 7 Kontadakis GA, Kankariya VP, Tsoularnas K, *et al.* Long-term comparison of simultaneous topography guided photo refractive keratectomy followed by corneal cross-linking versus corneal cross-linking alone. *Ophthalmology* 2016;123(5):974-983
- 8 Kodavoor SK, Sarwate NJ, Ramamurthy D. Microbial keratitis following accelerated corneal collagen cross-linking. *Oman J Ophthalmol* 2015;8(2):111-113
- 9 McQuaid R, Cummings AB, Mrochen M. The theory and art of corneal cross-linking. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):416-419
- 10 Oatts JT, Savar L, Hwang DG. Late extrusion of intrastromal corneal ring segments:A report of two cases. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017;8(C):67-70
- 11 Mohammadpour M, Hahemi H, Jabbarvand M. Technique of simultaneous femtosecond laser assisted Myoring implantation and accelerated intrastromal collagen cross-linking for management of progressive keratoconus;a novel technique. *Contact Lens Anterior* 2016;39(1):9-14
- 12 El-Husseiny M, Tsintarakis T, Eppig T, *et al.* Intacsintracorneal ring segments in keratoconus. *Ophthalmologie* 2013;110(9):823-826,828-829
- 13 Kanellopoulos AJ, Pe LH, Perry HD, *et al.* Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea* 2006;25(1):29-33
- 14 Ibrahim TA. After 5 years follow-up: do Intacs help in keratoconus. *J Cataract Refr Surg* 2006;1:45-48
- 15 Pineda R, Chauhan T. Phakic intraocular lenses and their special indications. *J Ophthalmic Vis Res* 2016;11(4):422-428
- 16 Al-Qahtani S, Al-Afraj K, Al-Jindan M, *et al.* Short and long-term outcomes of angle supported phakic intraocular lens implantation in high myopic eyes. *Int J Ophthalmol* 2018;11(5):888-890

- 17 Kocová H, Vlková E, Michalčová L, *et al.* Incidence of cataract following implantation of a posterior-chamber phakic lens ICL (Implantable Collamer Lens)-long-term results. *Cesk Slov Oftalmol Fall* 2017;73(3):87-93
- 18 Jhanji V, Sharma N, Vajpayee RB. Management of keratoconus: current scenario. *Br J Ophthalmol* 2011;95(8):1044-1050
- 19 Galvis V, Tello A, Laiton AN, *et al.* Indications and techniques of corneal transplantation in a referral center in Colombia, South America (2012-2016). *Int Ophthalmol* 2019;39(8):1723-1733
- 20 Shehadeh-Mashor R, Chan CC, Bahar I, *et al.* Comparison between femtosecond laser mushroom configuration and manual trephine straight-edge configuration deep anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2014;98(1):35-39
- 21 Shousha MA, Yoo SH, Kymionis GD, *et al.* Long-term results of femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2011;118(2):315-323
- 22 Fernandez-Velazquez FJ. Kerasoft IC compared to Rose-K in the management of corneal ectasias. *Contact Lens Anterior Eye* 2012;35(4):175-179
- 23 Parker JS, van Dijk K, Melles GR. Treatment options for advanced keratoconus;a review. *Surv Ophthalmol* 2015;60(5):459-480
- 24 Yuksel B, Kandemir B, Uzunel UD, *et al.* Comparison of visual and topographic outcomes of deep-anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Int J Ophthalmol* 2017;10(3):385-390
- 25 Sy ME, Koor TA, Tannan A, *et al.* Combined astigmatic keratotomy and conductive keratoplasty to correct high corneal astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(5):1050-1056
- 26 Tomita M, Watabe M, Ito M, *et al.* Conductive keratoplasty for the treatment of presbyopia; comparative study between post-and nonLASIK eyes. *Clin Ophthalmol* 2011;5:231-237
- 27 Chang JS, Lau SY. Conductive keratoplasty to treat hyperopic overcorrection after LASIK for myopia. *J Refr Surg* 2011;27(1):49-55
- 28 Claramonte PJ, Alio JL, Ramzy MI. Conductive keratoplasty to correct residual hyperopia after cataract surgery. *J Cataract Refr Surg* 2006;32(9):1445-1451
- 29 Habibollahi A, Hashemi H, Mehravaran S, *et al.* Visual outcomes of conductive keratoplasty to treat hyperopia and astigmatism after laser *in situ* keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011;18(3):238-242
- 30 Kato N, Toda I, Kawakita T, *et al.* Topography-guided conductive keratoplasty;treatment for advanced keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2010;150(4):481-489
- 31 Abu-Amero KK, Al-Muammar AM, Kondkar AA. Genetics of Keratoconus;Where Do We Stand? *J Ophthalmol* 2014;2014:1-11
- 32 Farjadnia M, Naderan M, Mohammadpour M. Gene therapy in keratoconus. *Oman J Ophthalmol* 2015;8(1):3-8
- 33 Abou Shousha M, Perez VL, Fraga Santini Canto AP, *et al.* The use of Bowman's layer vertical topographic thickness map in the diagnosis of keratoconus. *Ophthalmology* 2014;121(5):988-993
- 34 Luceri S, Parker J, Dapena I, *et al.* Corneal densitometry and higher order aberrations after bowman layer transplantation; 1-year results. *Cornea* 2016;35(7):959-966